

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—95966

⑤ Int. Cl.³

C 07 D 239/78

239/82

401/12

// A 61 K 31/505

識別記号

ABF

ABR

ACB

ADN

庁内整理番号

7431—4C

7431—4C

6580—4C

④ 公開 昭和57年(1982)6月15日

発明の数 1

審査請求 未請求

(C 07 D 401/12

211/00

239/00)

(全 25 頁)

⑭ 新規な2(1H)−キナゾリノン誘導体

西宮市両度町4番1−105

⑮ 特 願 昭55−171521

⑯ 出 願 昭55(1980)12月4日

⑰ 発 明 者 山本道博

西宮市高木東町16番40号−309

⑱ 発 明 者 小柴正雄

⑲ 発 明 者 小里幸徳

宝塚市売布2丁目14−7

⑳ 出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

㉑ 代 理 人 弁理士 木村勝哉

最終頁に続く

明 細 書

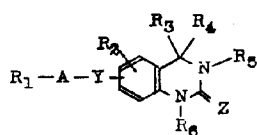
1. 発明の名称

新規な2(1H)−キナゾリノン誘導体

~~その製造法~~

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、 R_1 は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または $\begin{smallmatrix} R_7 \\ \diagup \\ N-OO- \\ \diagdown \\ R_8 \end{smallmatrix}$ (ここで、 R_7 および R_8 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_7 \\ \diagup \\ N- \\ \diagdown \\ R_8 \end{smallmatrix}$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよい。)を、 A は炭素数4〜20の飽和または不飽和の炭化水素残基であって、直鎖

状、分岐状もしくは環状構造をとることができるが、 R_1 が水素原子であってかつ A が飽和炭化水素残基である場合には、炭素数が5〜20であり、それ以外の場合には、 A は水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてもよい。 Y は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスルホニル基を、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を、 R_3 はアリール基または低級アルキル基を意味し、 R_4 は水素原子を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{smallmatrix} R_9 \\ \diagup \\ N-B- \\ \diagdown \\ R_{10} \end{smallmatrix}$ (ここで、 R_9 および R_{10} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_9 \\ \diagup \\ N- \\ \diagdown \\ R_{10} \end{smallmatrix}$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、 B は低級アルキレン基を意味する。)を意味するが、 R_4 および R_5 は共に結合して単結合を形成し、 R_4 の結合するCと R_5 の結合するNとの間にC=Nを形

成させることもできる。さらに、 R_6 は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix} \text{N-B'}$ (ここで、 R_{11} および R_{12} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix} \text{N}$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、 B' は低級アルキレン基を意味する。)を、 Z は酸素原子またはイオウ原子を意味する。]

であらわされる2(ノH)-キナゾリノン誘導体。

- (2) R_4 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項記載の2(ノH)-キナゾリノン誘導体。
- (3) R_4 および R_5 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項記載の2(ノH)-キナゾリノン誘導体。

数4~20の飽和または不飽和の炭化水素残基であって、直鎖状、分岐状もしくは環状構造をとることができるが、 R_1 が水素原子であってかつ Δ が飽和炭化水素残基である場合には炭素数が5~20であり、それ以外の場合には、 Δ は水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてもよい。 Y は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスルホニル基を、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を、 R_3 はアリール基または低級アルキル基を意味し、 R_4 は水素原子を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{smallmatrix} R_9 \\ R_{10} \end{smallmatrix} \text{N-B}$ (ここで、 R_9 および R_{10} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、さらに $\begin{smallmatrix} R_9 \\ R_{10} \end{smallmatrix} \text{N}$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、 B は低級アルキレン基を意味する。)を意味するが、 R_4 および R_5 は共に結合して単

(4) R_6 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項

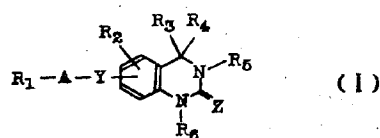
記載の2(ノH)-キナゾリノン誘導体。

(5) R_1 がカルボキシル基である特許請求の範囲第ノ項記載の2(ノH)-キナゾリノン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な2(ノH)-キナゾリノン誘導体およびその製造法に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は一般式(1)



[式中、 R_1 は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または $\begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix} \text{N-OO-}$ (ここで、 R_7 および R_8 は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基を意味するが、両者は一緒になってピペリジノ基またはモルホリノ基を形成することもある。)を、 Δ は炭素

結合を形成し、 R_4 の結合するCと R_5 の結合するNとの間にC=Nを形成させることもできる。さらに、 R_6 は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、低級カルボキシアルキル基または $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix} \text{N-B'}$ (ここで R_{11} および R_{12} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix} \text{N}$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、 B' は低級アルキレン基を意味する。)を、 Z は酸素原子またはイオウ原子を意味する。]

であらわされる2(ノH)-キナゾリノン誘導体およびその製造法に関するものである。

本発明において、低級アルキル基という表現は例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシルなどの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。低

級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどの $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基が含まれ、ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、*n*-メチル-3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピルなどのヒドロキシ $C_2 \sim C_4$ アルキル基があげられる。低級アルカノイルオキシ基は、カルボキシル基、水酸基等の置換基を有していてもよく、例えばアセトキン、プロピオニルオキシ、ピバロイルオキシ、ヒドロキシアセトキシ、3-カルボキシプロピオニルオキシなどの $C_2 \sim C_4$ アルカノイルオキシ基があげられ、アロイルオキシ基としては、例えばベンゾイルオキシ、置換ベンゾイルオキシ、ニコチノイルオキシなどがあげられる。さらに、低級シクロアルキルアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロ

キシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチルなどのカルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基があげられる。前記一般式(I)中、Aで示される飽和または不飽和の炭化水素残基は直鎖状、分岐状もしくは環状の何れでもよく、例えば、炭素数4~20の鎖式飽和炭化水素残基、1~5個の不飽和結合を含有する炭素数4~20の直鎖もしくは分岐状の不飽和炭化水素残基(幾何異性体を含む)および炭素数3~6の飽和または不飽和の環式炭化水素残基もしくはフェニレン基を含有するアルキレンまたはアルケニレン基(幾何異性体を含む)が含まれる。 R_1-A で表わされる置換基の具体例としては、例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-2-ジメチルプロピル、*n*-メチルブチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、*n*-3-ジメチルペンチル、*n*-ヘプチル、2, 2-ジメチルペンチル、*n*-オクタチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-メ

チル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどの($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_2$)アルキル基があげられ、低級ハロアルキル基としては、2-クロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、4-クロロブチルなどのハロ $C_2 \sim C_4$ アルキル基があげられ、低級アルケニル基としては、例えばアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルなどの $C_3 \sim C_5$ アルケニル基があげられる。低級アルコキシアルキルとしては、例えば2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-イソプロポキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピルなどの($C_1 \sim C_4$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基があげられ、カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、*n*-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボ

キシメチル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-オクタデシル、*n*-ノナデシル、*n*-エイコシル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-3-ブテニル、3-ペンチン-1-イル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、*n*-メチル-4-ペンテニル、2, 4-ヘキサジエニル、4-ヘキシン-2-イル、6-メチル-5-ヘプテン-2-イル、3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル、10-ウンデセニル、3, 7-ジメチル-6-オクテニル、3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエニル、9-オクタデセニル、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセニル、シクロプロピルエチル、メチルシクロプロピルメチル、ジメチルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチ

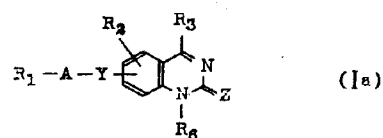
ルエチル、シクロヘキシルメチル、ノヒドロキシシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘキセニルメチル、4-イソプロピルシクロヘキシルメチル、2-(2, 2, 3-トリメチル-3-シクロペンテニル)エチル、2-メチル-4-(2, 6, 6-トリメチル-ノシクロヘキセン-ノイル)-3-ブテニル、3, 7-ジメチル-9-(2, 6, 6-トリメチル-ノシクロヘキセン-ノイル)-2, 4, 6, 8-ノナテトラエニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-カルボキシベンジル、α-メチル-p-クロルベンジル、p-イソプロピルベンジル、フェネチル、p-カルボキシフェネチル、m-メチルフェネチル、3-フェニル-2-プロペニル、2-メチル-3-フェニル-2-プロペニル、4-カルボキシブチル、4-シアノブチル、4-エトキシカルボニルブチル、5-カルボキシペンチル、2-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル、3-エトキシカルボニル-

ニル、シクロヘキシル-エトキシカルボニルメチル、4-(N-エチルカルバモイル)ブチル、4-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ブチル、5-(N, N-ビス-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ペンチル、4-ビベリジノカルボニルブチル、5-モルホリノカルボニルペンチル、3-(N-2-カルボキシエチルカルバモイル)-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシなどがあげられる。R₅で定義されるアリール基としては、例えばフェニル、ハロフェニル、低級アルコキシフェニル、低級アルキルフェニル、チエニルおよびピリジルなどがあげられる。R₉、R₁₀で表わされる置換基としては、例えば2(N, N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ビス-β-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、2-ビベリジノエチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピルがあげられる。

R₄およびR₅が共に結合して単結合を形成し、

ノメチルプロピル、3-カルボキシノメチルプロピル、3-ホルミル-2-メチル-2-プロペニル、3-カルボキシ-2-メチル-2-プロペニル、3-カルボキシ-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-カルボキシ-2-ブテニル、3-ホルミル-2-ブテニル、2-エトキシカルボニル-2-ブチル、3-エトキシカルボニル-3-ペンチル、2-カルボキシ-2-ブチル、4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-3-メチル-3-ブテニル、4-アセトキシ-2-メチル-2-ブテニル、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニル、4-ニコチノイルオキシ-3-メチル-2-ブテニル、4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニル、3-カルボキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-4-メチルペンチル、5-カルボキシ-5-メチルヘキシル、ノノ-カルボキシノノヘキシル-3-ウンデセ

R₄の結合するCとR₅の結合するNとの間にC=Nを形成する化合物は一般式(Ia)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

で表わすことができる。

本発明の前記一般式(I)で表わされる新規な2(/H)-キナゾリノン誘導体は、血中脂質低下作用、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、抗アレルギー作用等の優れた薬理作用を有し、かつ低毒性であるため、医薬として有用である。

本発明に含まれる新規2(/H)-キナゾリノン誘導体の具体例としては、例えば下記の化合物があげられる。

ノノ-プロピル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノイソプロピル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノイソブチル-6-(5-カルボキシペンチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノイソブチル-6-(5-カルボキシペンチルチオ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノノ-ペンチル-7-(5-カルボキシペンチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルスルフィニル)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-イソペンチルスルホニル-4-フェニル-2(/H)

ノシクロプロピルメチル-6-(2-カルボキシ-2,2-ジメチルエトキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(2-カルボキシ-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-ニコチノイルオキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3,7,7-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-7-(3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチル-ノシクロヘキセン-ノイル)-2,4,6,8-ノナテトラエニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(5-カルボキシペンチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-ホルミル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-カルボキシ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-カルボキシ-4-メチルペンチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-[3-(N-2-カルボキシエチルカルバモイル)-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ]-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-[5-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ペンチルオキシ]-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-ベリジノカルボニルブトキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(5-モ
ルホリノカルボニルベンチルオキシ)-4-
フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(p-カ
ルボキシベンジルオキシ)-4-フェニル-
2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-4-(3-ピ
リジル)-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロヘキシルメチル-6-イソブチ
ルオキシ-4-(3-ピリジル)-2(/H)-
キナゾリノン

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-
(5-カルボキシベンチルオキシ)-4-フ
ェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-(2-イソプロポキシエトキシ)-6-
(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-
4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-イソブチル-6-(5-カルボキシベ
ンチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-4-フ
ェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-ローベンチル-7-(5-カルボキシ
ベンチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-カ
ルボキシ-2-ブテニルオキシ)-3, 4-
ジヒドロ-4-フェニル-2(/H)-キナ
ゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(4-カ
ルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブト
キシ)-3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-
2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(5-モ
ルホリノカルボニルベンチルオキシ)-3,
4-ジヒドロ-4-フェニル-2(/H)-
キナゾリノン

ノ-(4-ヒドロキシブチル)-6-(5-
カルボキシベンチルオキシ)-4-フェニ
ル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェ
ニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-4-(p-
メトキシフェニル)-2(/H)-キナゾ
リノン

ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
ヒドロキシ-3-メチルブチルスルホニル)-
4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-シ
クロプロピルエトキシ-4-フェニル-2(/H)-
キナゾリノン

ノ-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロ
ピル]-6-(3-メチル-2-ブテニル
オキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナ
ゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3, 4-ジヒ
ドロ-4-(3-ピリジル)-2(/H)-キ
ナゾリノン

ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-3, 4-
ジヒドロ-4-フェニル-2(/H)-キナ
ゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-(2-ヒ
ドロキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(/H)-キナゾリノン

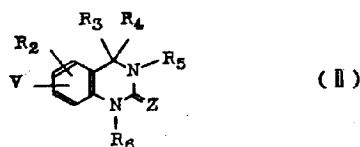
ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-カルボキ
シメチル-3, 4-ジヒドロ-4-フェニル
-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-(2-モ
ルホリノエチル)-3, 4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ- n - プロピル - 6 - (3 - メチル - 2 -
ブテニルオキシ) - 3 - (N, N - ジエチ
ルアミノエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 -
フェニル - 2 (ノH) - キナゾリノン

前記一般式(I)であらわされる2(ノH) -
キナゾリノン誘導体は、例えば次に示す何れか
の方法によって製造することができる。即ち、

(a) 一般式(II)



〔式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびZは前
記と同じ意味を有し、Vは下記一般式(III)
におけるWと反応してエーテル結合(-O-)
またはチオエーテル結合(-S-)を与え
る官能基を示す。〕

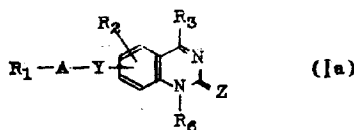
であらわされる化合物と、一般式(III)



〔式中、R₁およびAは前記と同じ意味を有

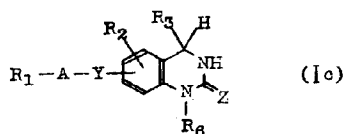
〔式中、R₁、R₂、R₃、R₆およびAは前記と
同じ意味を有し、R₇が水酸基である場合に
はR₈は酸素原子であるが、R₇およびR₈は一
緒になってオキソ基を形成することもある。
〕

であらわされる化合物と、尿素、カルバミン
酸エステル、シアン酸塩またはチオシアン酸
塩とを反応させることによって、一般式(Ia)



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZ
は前記と同じ意味を有する。〕

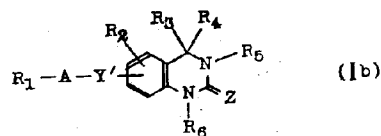
または一般式(Ic)



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZ

し、Wは上記一般式(II)におけるVと反応
してエーテル結合(-O-)またはチオエ
ーテル結合(-S-)を与える官能基を示
す。〕

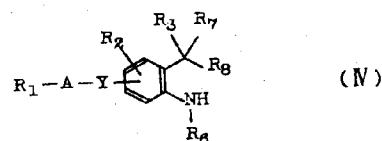
であらわされる化合物とを反応させることに
よって、一般式



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、Aおよ
びZは前記と同じ意味を有し、Y'は酸素原
子またはイオウ原子を意味する。〕

であらわされる2(ノH) - キナゾリノン誘
導体を得るか、

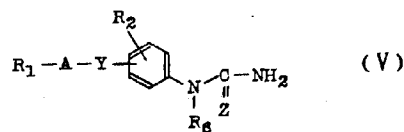
(b) 一般式(IV)



は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる2(ノH) - キナゾリノン誘
導体を得るか、

(c) 一般式(V)



〔式中、R₁、R₂、R₆、A、YおよびZは前
記と同じ意味を有する。〕

であらわされる化合物と、一般式(VI)



〔式中、R₃は前記と同じ意味を有する。〕

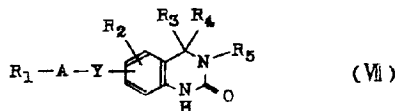
であらわされるアルデヒドとを反応させて上
記一般式(Ic)の2(ノH) - キナゾリノン誘
導体を得るか、

(d) 上記一般式(Ia)であらわされる2(ノH)
 - キナゾリノン誘導体を還元することによっ
て、上記一般式(Ic)であらわされる3, 4 -
ジヒドロ - 2(ノH) - キナゾリノン誘導体

を得るか、

- (e) 逆に、上記一般式 (Ic) であらわされる 3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン誘導体を酸化することによって、上記一般式 (Ia) であらわされる 2(ノH)-キナゾリノンを得るか、

- (f) 一般式 (VII)



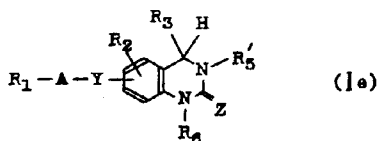
〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、AおよびYは前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる化合物と、一般式 (VIII)



〔式中、R₆は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされるアルコールの反応性誘導体とを反応させることによって、一般式 (Id)

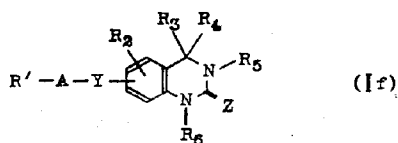
を反応させることによって、一般式 (Ie)



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。〕

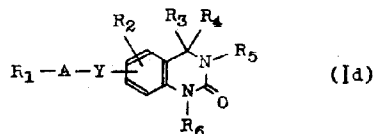
であらわされる 2(ノH)-キナゾリノン誘導体を得るか、

- (h) 一般式 (If)



〔式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有し、R'₁は低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を意味する。〕

であらわされる 2(ノH)-キナゾリノン誘導体を加水分解することによって、一般式 (Ig)



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、AおよびYは前記と同じ意味を有する。〕

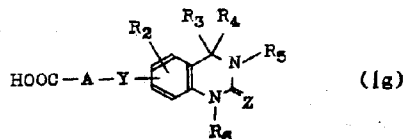
であらわされる 2(ノH)-キナゾリノン誘導体を得るか、

- (g) 前記一般式 (Ic) であらわされる 2(ノH)-キナゾリノン誘導体と、一般式 (K)



〔式中、R'₆は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または R₉ N-B- (ここで、R₉ および R₁₀ は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、R₉ N- はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、B は低級アルキレン基を意味する。) を意味する。〕

であらわされるアルコールの反応性誘導体と



〔式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。〕

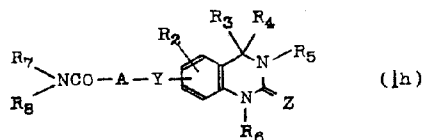
であらわされる 2(ノH)-キナゾリノン誘導体を得るか、

- (i) 上記一般式 (Ig) であらわされるカルボン酸の反応性誘導体と、一般式 (X)



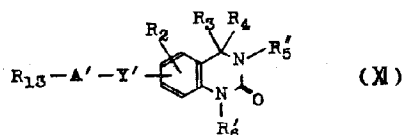
〔式中、R₇ および R₈ は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされるアミンとを反応させることによって、一般式 (Ih)



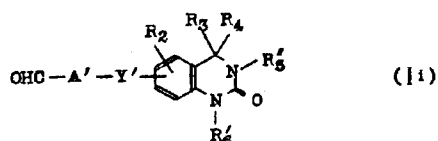
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(j) 一般式(X)



[式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じ意味を有し、 R_{13} はヒドロキシメチル基またはホルミル基を、 R_5'' は低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基を、 R_6' は低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級アルケニル基または低級アルコキシアルキル基を意味するが、 R_4 および R_5' は共に結合し、 R_4 の結合するCと R_5 の結合するNとの間にC=N結合を形成させることもできる。さらに A' は前記一般式IにおけるAの定義から水酸基を除いた官能基を意

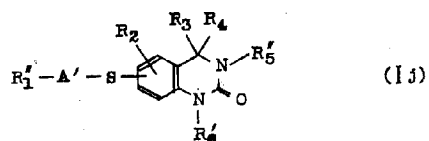
誘導体を酸化することによって、一般式(Ii)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(l) 一般式(Ij)

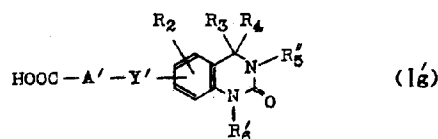


[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' および A' は前記と同じ意味を有し、 R_1' は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘

導し、 Y' は酸素原子またはスルホニル基を意味する。]

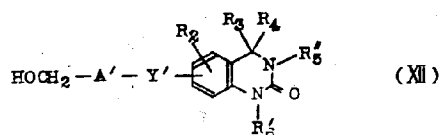
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を酸化することによって、一般式(Ig)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

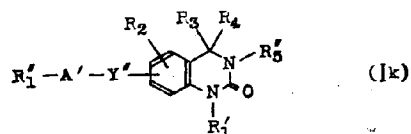
(k) 一般式(Xii)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるアルコールまたはその反応性

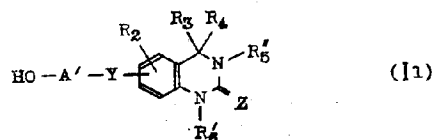
誘導体を酸化することによって、一般式(Ik)



[式中、 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' および A' は前記と同じ意味を有し、 Y' はスルフィニル基またはスルホニル基を意味する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(m) 一般式(I1)



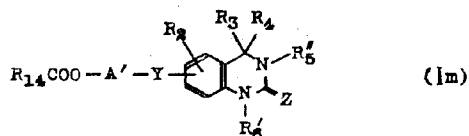
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_6' 、 A' 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体と、一般式(XIII)



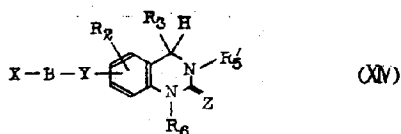
〔式中、 R_{14} は低級アルキル基またはアリール基を意味する。〕

であらわされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させることによって、一般式 (Im)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 A' 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされる 2 (/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

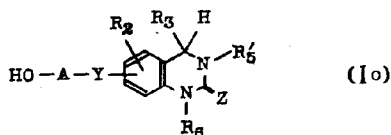
(n) 一般式 (XIV)



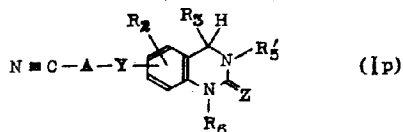
〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子を

〔式中、 R_1''' 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされる 2 (/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

(o) 一般式 (Io)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされるアルコールの反応性誘導体とシアン化アルカリとを反応させることによって、一般式 (Ip)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕

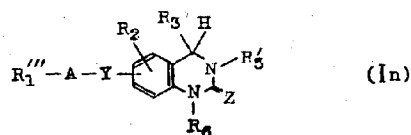
B は下記一般式 (XV) の化合物と結合して前記一般式 (I) における A を与える官能基を意味する。〕

であらわされる化合物と、一般式 (XV)



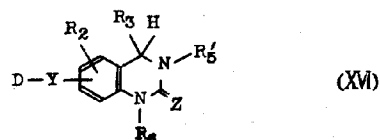
〔式中、 R_1''' は低級アルコキシカルボニル基、シアノ基またはカルボキシ基を、 R_{15} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 R_{16} は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基または低級アルケニル基を意味する。〕

であらわされる化合物とを反応させ、次いで得られた化合物を必要に応じて加水分解および脱炭酸することによって一般式 (In)



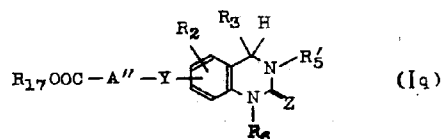
であらわされる 2 (/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

(p) 一般式 (XVI)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 D は / 個のケトン基またはホルミル基を含有する炭素数 3 ~ 19 の飽和または不飽和の炭化水素残基を意味する。〕

であらわされる化合物と、亜鉛またはマグネシウムの存在下に α -ハロゲン化脂肪酸低級アルキルエステルとを反応させ、次いで加水分解することによって、一般式 (Iq)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 R_{17} は低級アルキル基を、 A' は前記一般式(I)の A の定義の中、エステル β 位に水酸基を含有するものを意味する。〕

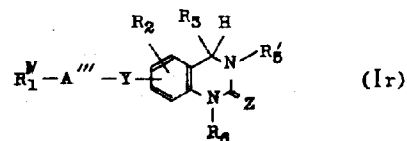
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、あるいは

(Q) 前記一般式(XVI)の化合物と、一般式(XVII)



〔式中、 R_1^V は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 E は前記一般式(XVI)における D と縮合して、下記一般式(Ir)における A''' を与える官能基を、 u はホスホニウムハライドまたはホスホネートを意味する。〕

であらわされる化合物とを、強塩基性物質の存在下に反応させることによって、一般式(Ir)



〔式中、 R_1^V 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 A''' は前記一般式(I)の A の定義の中、少なくとも1個の二重結合を有するものを意味する。〕

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得る方法が実施される。

(a)の方法は、前記一般式(II)の化合物と前記一般式(III)の化合物とを不活性溶媒中で、必要ならばアルカリの存在下に室温または加熱下に反応させて、エーテル結合またはチオエーテル結合を形成させることにより行われる。

一般式(II)および(III)において、 V および W は両者が反応してエーテル結合またはチオエーテル結合を与える官能基であるが、例えば一方が水酸基またはメルカプト基であって、他方は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、ベン

ゼン、ベンゼンスルホニルオキシ、 ρ -トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、またはメタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基である。一般的には、 V が水酸基またはメルカプト基である化合物が有利に使用される不活性溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコール、ジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水あるいはこれらの混合溶媒が使用される。アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウ

ムメトキシサイド、ナトリウムエトキシサイドなどが適当である。官能基 A が水酸基を含む場合は、これを通常のアアルコールの保護に用いられるエーテル類、アセタール類、ケタール類、カルボン酸エステル類の形で反応させた後、常法により保護基を脱離することによって目的物を得ることができる。

(b)の方法は、前記一般式(IV)であらわされる化合物と尿素、カルバミン酸エステル、シアン酸塩またはチオシアン酸塩とを、酸性物質の存在下に加熱することによって行われる。カルバミン酸エステルとしては、たとえばカルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸ベンジルがあげられ、シアン酸塩としては、たとえばシアン酸ナトリウム、シアン酸カリウムがあげられ、チオシアン酸としてはたとえばチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウムがあげられる。本反応に用いられる酸性物質としては、たとえば塩化亜鉛、臭化亜鉛などのルイス酸または酢酸、プロピオン酸、安息香

酸などの有機酸が適当である。シアノ酸塩またはチオシアノ酸塩を用いる場合は、酢酸等の有機酸を溶媒として過剰に使用するのが適当である。本反応は、たとえばトルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの不活性溶媒中で行なうこともできる。

(c)の方法は、前記一般式(V)であらわされる化合物と前記一般式(VI)であらわされるアルデヒドとを、不活性溶媒中で酸性脱水剤の存在下に加熱還流して脱水縮合することにより行われる。

本縮合反応に用いられる酸性縮合剤としては、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、塩化水素、臭化水素、塩化亜鉛、臭化亜鉛などの無機酸およびメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸があげられる。通常、化合物(V)に対して1.0~0.01当量の酸性縮合剤が使用されるが、たとえばR₆が低級ハロアルキルである場合は、塩化亜鉛を1~5倍モル当量用いるが好ましい。本反応の溶媒

ドロー2(ノH)-キナゾリノン誘導体を、適当な酸化剤を用いて不活性溶媒中で酸化することにより行われる。

本反応に使用される酸化剤としては、たとえば塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウム、イオウ、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、クロム酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウムなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、^o-クロルトルエン、アセトン、メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸、水、ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合溶媒の中から用いる酸化剤に応じて適宜選択される。酸化剤として塩素または臭素を使用する場合は、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイドなどの塩基性物質の存在下に反応させるのが適当である。また、イオウを用いる場合はジクロルベンゼンなどの置換ベンゼンを溶媒として加

としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン、クロルベンゼン、*o*-クロルトルエン、テトラクロルエタンなどが適当である。

(d)の方法は、前記一般式(Ia)の2(ノH)-キナゾリノン誘導体を、適当な還元剤を用いて不活性溶媒中で還元することにより行われる。

適当な還元方法としては、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの錯合水素化物を用いるか、ニッケル、パラジウム、酸化白金、銅、コバルトなどの金属触媒を用いる方法があげられる。

本反応の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が一般的に使用される。反応は室温で容易に進行し、必要に応じて冷却下行なうこともできる。

(e)の方法は、前記一般式(Io)の3,4-ジヒ

熱還流下に有利に行われる。

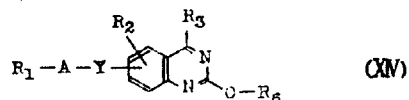
(f)および(g)の方法は、一般式(VII)または(Io)の化合物を、適当な不活性溶媒中で塩基性縮合剤の存在下に、一般式(VIII)または(K)のアルコールの反応性誘導体と反応させることにより行われる。

アルコールの反応性誘導体としては、たとえば、塩化物、臭化物、ヨウ化物などのハロゲン化物あるいはパラトルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、トリクロロメタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステルが使用される。塩基性縮合剤としては、たとえば水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラート、炭酸カリウムなどが適当である。

本反応の溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

本反応において、一般式(VII)におけるR₄およびR₅が一緒になってC=N結合を形成している

化合物の場合には、前記一般式 (Id) の 2 (/ H)
ーキナゾリノン誘導体の他に一般式 (XIV)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 A および Y は前記
と同じ意味を有する。]

であらわされるキナゾリノン誘導体が生成する
ことがある。

(h) の方法は、一般式 (If) の化合物を不活性溶
媒中で室温あるいは加熱下に酸またはアルカリ
と作用させることにより行われる。

本反応の溶媒は、たとえばメタノール、エタ
ノール、イソプロパノール、n-ブタノール、
エチレングリコールなどのアルコール類、アセ
トン、メチルエチルケトン、メチルイソブチル
ケトン類、ジオキサン、酢酸、ベンゼン、トル
エンなどの通常加水分解反応に使用されるも
のでよい。アルカリとしては、たとえば水酸化ナ
トリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、

ジメチル基またはホルミル基をカルボキシル基
に変換する試薬が用いられる。

適当な酸化剤として、たとえば過マンガン酸
塩、クロム酸、二酸化マンガン、硝酸、酸化銀、
過酸化ニッケル、臭素、次亜塩素酸塩、過酸化
水素などがあげられる。反応溶媒としてはたと
えばメタノール、エタノール、水、酢酸、ビリ
ジン、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、ベ
ンゼン、トルエンなどおよびそれらの混合物の
中から使用する酸化剤によって適宜選択される。
反応は化合物 (Ii) の種類に応じて酸性、中性ま
たはアルカリ性条件下に、冷却下または加熱下
に実施される。

(k) の方法は、前記一般式 (Ij) のアルコールま
たはその反応性誘導体を不活性溶媒中で適当な
酸化剤と反応させることにより行われる。

本反応に用いられる酸化剤としては、たとえ
ば二酸化マンガン、無水クロム酸ービリジン、
無水クロム酸ービリジンー塩化水素、無水クロ
ム酸ーヘキサメチルリン酸トリアミド、ビリジ

ン重クロム酸塩、二酸化セレン、ジメチルスル
ホキサイドなどが適当である。反応溶媒として
は、たとえばベンゼン、トルエン、石油エーテ
ル、ビリジン、酢酸、塩化メチレン、ジメチル
スルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミ
ド、水などが適宜選択して用いられる。反応温
度は使用する酸化剤によって異なり、室温ある
いは加熱下に実施される。また前記アルコール
の反応性誘導体であるハロゲン化またはスルホ
ン酸エステルを、ジメチルスルホキサイドを用
いて炭酸ナトリウムあるいは酢酸ソーダ等の塩
基の存在下に加熱することによっても目的のア
ルデヒド (Ii) を得ることができる。

(l) の方法は、一般式 (Ig) のカルボン酸の反応
性誘導体と一般式 (X) のアミンとを不活性溶媒
中で反応させることにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロ
ゲン化物、混合酸無水物またはエステル類が一
般的に使用される。不活性溶媒としては、たと
えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、
ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロルメタ
ン、トリクロルエタン、アセトン、水、ジメチ
ルホルムアミドなどがあげられる。反応温度は
用いる原料物質によって異なるが、 0°C から溶
媒の沸点の間で適宜選択される。

(m) の方法は、前記一般式 (Xi) の化合物を不活
性溶媒中で適当な酸化剤を用いて酸化すること
により行われる。

本反応の酸化剤としては、一般的にヒドロキ

シ重クロム酸塩、二酸化セレン、ジメチルスル
ホキサイドなどが適当である。反応溶媒として
は、たとえばベンゼン、トルエン、石油エーテ
ル、ビリジン、酢酸、塩化メチレン、ジメチル
スルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミ
ド、水などが適宜選択して用いられる。反応温
度は使用する酸化剤によって異なり、室温ある
いは加熱下に実施される。また前記アルコール
の反応性誘導体であるハロゲン化またはスルホ
ン酸エステルを、ジメチルスルホキサイドを用
いて炭酸ナトリウムあるいは酢酸ソーダ等の塩
基の存在下に加熱することによっても目的のア
ルデヒド (Ii) を得ることができる。

(n) の方法は、前記一般式 (Ij) のスルフィド化
合物を適当な酸化剤により、不活性溶媒中で酸
化することにより行われる。

本酸化反応は、緩和な条件下では一般にスル
ホキサイド即ち Y'' がスルフィニル基である化合
物を得ることができる。適当な酸化剤としては、
たとえば二酸化マンガン、クロム酸、過ヨウ素

酸塩、四酸化ルテニウム、過酸化水素、過酢酸などがあげられる。過マンガン酸塩、クロム酸またはタングステン酸ナトリウムあるいは五酸化バナジウム等の金属性媒に過酸化水素を作用させるなど、より強い条件下に反応を行くと、スルホン即ちY'がスルホニル基である化合物が得られる。媒は酸化剤により異なるが、たとえば石油エーテル、ヘキサン、四塩化炭素、メタノール、エタノール、アセトン、水、酢酸およびこれらの混合物から適宜選択して用いられる。

(四)の方法は、前記一般式(I1)の化合物に一般式(XIII)のカルボン酸またはその反応性誘導体を作用させてエステル化することにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、一般に酸クロライドまたは酸無水物が使用され、通常、不活性溶媒中で塩基性物質の存在下に反応される。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチル

ロン酸ジエチル、エチルマロン酸ジエチル、アリルマロン酸ジエチル、シクロヘキシルマロン酸ジエチルなどのマロン酸誘導体およびイソ酪酸、イソブチロニトリル等が適当である。本反応に用いられる塩基性物質は、使用するカルボン酸誘導体の反応性によって適宜選択されるが、たとえばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムセーブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが用いられる。反応溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ローブタノール、セーブチルアルコール、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトン、水、ジメチルホルムアミド、液体アンモニアなどがあげられる。本縮合反応は、室温または加熱下に行われ、通常反応溶媒の還流下に容易に進行する。

ホルムアミド、ピリジン、水およびこれらの混合物から適宜選択される。塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンなどが用いられる。本反応は過剰の酸クロライドまたは酸無水物を用いて無溶媒で行うことができる。また、一般式(XIII)のカルボン酸を使用して、たとえば硫酸、三フッ化ホウ素エーテル、ポートルエンスルホン酸、強酸性イオン交換樹脂などの酸性物質の存在下に加熱することによりエステル化することもできる。

(五)の方法は、前記一般式(XIV)のハロゲン化合物と、塩基性物質の存在下に不活性溶媒中で、前記一般式(XV)のカルボン酸誘導体とを縮合させることにより行われる。

一般式(XV)のカルボン酸誘導体としては、たとえばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロンニトリル、シアノ酢酸エチル、メチルマ

本縮合反応による生成物がジエステル、シアノエステルまたはジニトリル化合物である場合は、方法(四)と同様にして加水分解することによってジカルボン酸とし、次いでこれを酸性加熱下に脱炭酸反応を行うか、ジエステルまたはシアノエステルの脱アルコキシカルボニル反応を行うことにより、目的の前記一般式(Ia)の2(1H)ーキナゾリノン誘導体を得ることができる。

(六)の方法は、前記一般式(Ia)のアルコールの反応性誘導体を適当な溶媒中でシアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムなどのシアン化アルカリと反応させることにより行われる。

上記アルコールの反応性誘導体としては、塩化物、臭化物、ヨー化物、ポートルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステルなどが適当であり、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、アセトン、メチルイソブチルケトン、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒が使用される。本置換反応は通常加熱下に実施さ

れる。

(d)の方法は、前記一般式(XVI)のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で亜鉛またはマグネシウムの存在下に α -ハロゲン化脂肪酸低級アルキルを反応させ、次いで酸性条件下に加水分解することにより行われる。

本反応は、いわゆるレフォルマツキー

(Reformatsky)反応であって、当該反応条件および操作法が一般的に適用される。本反応に用いられる α -ハロゲン化脂肪酸低級アルキルエステルとしては、たとえば α -ブロム酢酸エチル、 α -ブロム酢酸メチル、 α -クロル酢酸エチル、 α -ブロムプロピオン酸エチル、 α -ブロム γ -酪酸エチル、 α -ブロムイソ酪酸エチル、 α -ブロムイソ吉草酸エチルなどがあげられる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、ブチルエーテル、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物が使用され、通常溶媒の還流温度で反応が行われる。付加反応によって生成した臭化亜鉛配位化合物

リフェニルホスホニウムブロマイド、ノーマチルメトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、シアノメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、 α -カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロマイドなどがあげられ、さらにホスホネートの例としては、たとえばジエチル エトキシカルボニルメチルホスホネート、ジエチルノ-エトキシカルボニルプロピルホスホネート、ジエチル3-エトキシカルボニルアリルホスホネート、ジエチル3-エトキシカルボニル-2-メチルアリルホスホネート、ジエチルシアノメチルホスホネートなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、塩化メチレン、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチリン酸トリアミドなどが適当である。本反応においては、上記ホスホニウムハライドまたはホスホネートが強塩基性物質と作用して中間体の

を稀硫酸、塩酸または酢酸などにより加水分解すると、目的の β -ヒドロキシエステル(I₂)が得られる。最後に、

(q)の方法は、前記一般式(XVI)のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で一般式(XVII)のホスホニウムハライドまたはホスホネートとを強塩基性物質の存在下に反応させることによって、新たな炭素-炭素二重結合を形成することにより行われる。

本反応は、いわゆるウィッチヒ(Wittig)反応であって、当該反応条件および操作法が適用できる。本反応に使用されるホスホニウムハライドの例としては、たとえばメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、エチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、 n -プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド、イソプロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド、アリルトリフェニルホスホニウムクロライド、エトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド、2-エトキシカルボニルエチルト

イリドを生成し、これがカルボニル基と反応してオレフィン化合物を与える。強塩基性物質としては、たとえばブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムセ-ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが適宜選択して用いられる。

次に、実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明する。

実施例ノ

ノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン6.0gをDMF 30mlに懸濁し、ナトリウムメトキサイド1.5gを加えて10分間攪拌後氷冷し、これにノ-ブromo-3-メチル-2-ブテン3.67gを滴下後、内温/45℃で3時間加熱した。次いで減圧下反応液を濃縮し、残渣に氷水を加え、カ性ソーダ水溶液を加え

てアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(20:1, V/V)で溶出して精製すると、ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン5.5gが得られた。これをエタノール-水から再結晶すると融点112~113°Cの黄色針状品となった。

実施例2

実施例1におけるノ-プロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例1と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノ-シクロプロピルメチル-6-(4-アセトキシ-2-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 93~95°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(n-ニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 115~116°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(n-デシルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロピルメチル-6-シクロヘキシルメトキシ-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 129~129.5°C

6-ベンジルオキシ-ノ-シクロプロピルメチル-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 161.5~162°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(p-メトキシベンジルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 118~119.5°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(4-シアノブトキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 132~133°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(1,5-ジメチル-4-ヘキセニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン

黄色油状 n_D^{27} 1.6001

ノ-シクロプロピルメチル-6-ゲラニルオキシ-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 108~109°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
 n_D^{25} 1.5972

ノ-シクロプロピルメチル-6-イソペンチルオキシ-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 96.5~97.5°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(ローヘブチルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 90~91°C

ノ-シクロプロピルメチル-6-(1,3-ジメチルブトキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
 n_D^{27} 1.6072

実施例3

実施例1におけるノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンまたはメルカプトキナゾリノンを用い実施例1と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-ノ-(n-プロピル)-2(/H)-キナゾリノン
融点 147~148°C

ノ-メチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン
融点 106~107°C

6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(/H)-キナゾリノン
融点 106.5~107.5°C

ノ-シクロプロピルメチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

融点 88~89.5℃

実施例4

実施例1におけるノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンおよびノ-ブromo-3-メチル-2-ブテンの代りに、6-ヒドロキシ-4-フェニル-ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(ノH)-キナゾリノンおよびノ-ブromo-ペンタンを用い、実施例1と同様に操作することによって6-(ノ-ペンチルオキシ)-4-フェニル-ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(ノH)-キナゾリノンが得られた。

融点 147~147.5℃

実施例5

水酸化ナトリウム0.82gの水100ml溶液に、ノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ

ノ-シクロプロピルメチル-6-(ノ-ヘキシルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 84~85℃

実施例7

ノ-シクロプロピルメチル-6-メルカプト-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.08gをDMF40mlに溶解し、65%水酸化ナトリウム0.39gを氷冷下に加えた後、ノ-ブromo-3-メチル-2-ブテン1.94gを加え、室温で5時間撹拌した。次いで反応液を氷水200mlに注入し、10%酸性ソーダ水溶液30mlを加えた後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ベンゼン-酢酸エチル(10:1, V/V)で溶出すると、黄褐色油状のノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.15gが得られた。

n_D²⁰ 1.4347

4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.0gおよびメタノール10mlを加えて撹拌し、ノ-ブromoオクタン2.97gを加えて80℃で3時間加熱した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノ-シクロプロピルメチル-6-(ノ-オクチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン2.52gが得られた。 融点 118~118.5℃

実施例6

実施例5におけるノ-ブromoオクタンの代りに、対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例5と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノ-シクロプロピルメチル-6-(ノ-ペンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 92.5~93℃

実施例8

実施例7におけるノ-シクロプロピルメチル-6-メルカプト-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンを用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノ-エチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 136.5~137.5℃

ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-(2-チエニル)-2(ノH)-キナゾリノン

融点 69~70.5℃

実施例9

実施例7におけるノ-ブromo-3-メチル-2-ブテンの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノ-シクロプロピルメチル-6-(ノ-ペンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-

キナゾリノン

融点 73~74°C

実施例 / 0

3-メチル-3-ブテン-1-オール 3.32
および p-トルエンスルホニルクロライド
4.08 g を混合し、窒素気流中で 25% 力性ソーダ溶液 3.42 g を室温で滴下した後、室温で 3 時間撹拌した。次に、ノシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-3-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.0 g および力性ソーダ 0.80 g の水 2 ml 溶液を加え 90°C で 1 時間撹拌した。冷却後水 10 ml を加えてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。この残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-3-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.07 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 82.5~83.5°C の黄色針状晶となった。

ル-2(1H)-キナゾリノン 1.68 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 81.5~83.0°C の無色針状晶となった。

実施例 / 3

7-クロロ-ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.55 g をヘキサメチル硫黄トリアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.4 g およびローアミルメルカプタン 0.62 g を加えて 70°C で 5 時間撹拌した。冷却後、反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、クロロホルム層を芒硝で乾燥後減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、褐色油状のノシクロプロビルメチル-7-(ローベンチルチオ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.9 g が得られた。

実施例 / 4

実施例 / 3 におけるローアミルメルカプタ

実施例 / 1

実施例 / 0 における 3-メチル-3-ブテン-1-オール の代りに m-メチルフェニルアルコールを用い、実施例 / 0 と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノシクロプロビルメチル-6-(m-メチルフェニルエトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 83~84°C

実施例 / 2

水酸化カリウム 0.32 g の n-アミルアルコール 10 ml 溶液にノシクロプロビルメチル-7-メトキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.74 g を加え、65~70°C で 1.5 時間撹拌した。冷却後、氷水を加え、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-7-(n-ベンチルオキシ)-4-フェニ

ンの代りに対応するアルコールを用い、実施例 / 3 と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

ノシクロプロビルメチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 88~89°C

実施例 / 5

ノシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.88 g、電解二酸化マンガン 2.2 g およびベンゼン 50 ml の混合物を撹拌下 20 時間加熱還流した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-メチル-2-プロベニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをエタノール-酢酸エチルから再

結晶すると、融点 $146 \sim 147^{\circ}\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

実施例 / 6

ノシクロプロピルメチル-6-(3-ホルミル-2-メチル-2-プロペニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 0.6g をメタノール 20 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 0.4g、酢酸 0.2g および酸化銀 2.0g を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を濾過後濾液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水洗し、芒硝で乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (40:1) で溶出して精製すると、黄色油状のノシクロプロピルメチル-6-(3-カルボキシ-2-メチル-2-プロペニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 0.2g が得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると融点 $166 \sim 168^{\circ}\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

加えて室温で10分間攪拌した後、ノプロモ-3-メチル-2-ブテン 0.9g を加えて $50 \sim 60^{\circ}$ で5時間攪拌した。冷却後反応液を氷水に注入し、酢酸エチルで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状のノメトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1g が得られた。

次に、これをエタノール 10 ml に溶解し、10%水酸化カリウム 2 ml を加えて2時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水 10 ml を加えて溶解し、稀塩酸を加えて酸性化すると沈殿が析出した。これを濾取し、水洗して乾燥すると、黄色のノ-カルボキシメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 0.9g が得られた。

融点 $226 \sim 230^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 / 7

ノシクロプロピルメチル-6-(ノ-ベンチルチオ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1.3g をエタノール 100 ml に溶解し、過ヨウ素酸ソーダ 2.2g の水 40 ml 溶液を加えて攪拌下20時間加熱還流した。冷却後氷水に注入して析出物を濾取し、得られた無色沈殿をクロロホルムに溶解してシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製し、さらに酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶すると、無色針状のノシクロプロピルメチル-6-(ノ-ベンチルスルホニル)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1.2g が得られた。

融点 $134.5 \sim 135^{\circ}\text{C}$

実施例 / 8

ノメトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1.55g をジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、ナトリウムメトキサイド 0.5g を

実施例 / 9

6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1.69g を乾燥 DMF 20 ml に懸濁し、6.5%水素化ナトリウム 0.24g を加えて 65°C で40分間攪拌した後室温に冷却して5-エトキシカルボニルベンチルプロマイド 2.46g を加え、 $100 \sim 105^{\circ}\text{C}$ で4時間攪拌した。冷却後反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して分離精製すると、2-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニルキナゾリノン 1.22g (無色油状 $n_D^{25} 1.5740$) およびノ-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(/H)-キナゾリノン 1.05g (黄色油状 $n_D^{25} 1.5886$) が得られた。

実施例 20

ノシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 5.0g およびナトリウムメトキサイド 1.85g を DMF 25 ml に懸濁し、これに 5-エトキシカルボニルベンチルブロマイド 7.63g を加えて室温で 23 時間攪拌した。次いで水 50 ml で希釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧下に留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させベンゼン-酢酸エチル(5:2)で溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 4.15g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点 114.5 ~ 115 °C の無色プリズム晶となった。

実施例 21

実施例 20 におけるノシクロプロビルメ

チル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンの代りに、7-ヒドロキシノ-1-(ノ-ベンチル)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンを用い、実施例 20 と同様に操作することによって、7-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-ノ-ノ-ベンチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンが得られた。融点 99 ~ 100 °C

実施例 22

7-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-ノ-ノ-ベンチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 1.68g をメタノール 20 ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム溶液 2 ml を加えて 3 時間還流した後溶媒を減圧留去した。残渣に 1N 塩酸を加えて pH 2 とし、析出晶を濾取して水洗後乾燥すると、7-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノ-ノ-ベンチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 1.57g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテル

実施例 24

乾燥テトラヒドロフラン 20 ml に窒素気流下にジイソプロピルアミン 1.7g および 6% 水素化ナトリウム 0.47g を攪拌しながら加え、これにイソ酪酸 1.02g を室温で滴下した後 50 °C で 15 分間攪拌した。次いで冷却し 15% ノ-ブチルリチウムのノ-ヘキサン溶液 7.43g を 0 °C で滴下して 15 分間攪拌後、30 ~ 35 °C で 30 分間攪拌した。これに 6-(3-ブロモプロポキシ)-ノシクロプロビルメチル-3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 2.4g の乾燥テトラヒドロフラン 15 ml 溶液を -5 ~ 0 °C で滴下した後、35 °C で 6 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて 1N-塩酸で弱酸性とした後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(4-

実施例 23

ノシクロプロビルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンおよびノ-1-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンを出発原料として用い実施例 22 と同様に操作することによって、各々対応する下記の化合物が得られた。

6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

融点 187.5 ~ 189 °C

ノ-(5-カルボキシベンチル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

黄色油状 mp 167.1/65

カルボキシ-4-メチルペンチルオキシ)-
3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-
キナゾリノン 0.65g が得られた。

実施例 25

6-(5-カルボキシペンチルオキシ)-
1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-
2(1H)-キナゾリノン 1.1g をクロロホルム
25 ml に溶解し、トリエチルアミン 2 ml
を加えて冷却し、0~10℃でクロル炭酸エ
チル 0.3g およびエタノールアミン 0.25g を
順次滴下して加えた。室温で2時間攪拌後反
応液を水洗し、クロロホルム層を1N塩酸で
洗浄後芒硝で乾燥して溶媒を減圧留去した。
残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロ
ホルム-メタノール(50:1)で溶出して
精製すると、1-シクロプロピルメチル-6-
[5-(N-2-ヒドロキシエチルカルバ
モイル)ペンチルオキシ]-4-フェニル-
2(1H)-キナゾリノン 1.0g が得られた。
これをイソプロピルアルコールから再結晶す

反応液を飽和食塩水 200 ml に注入して酢酸エ
チルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥
後溶媒を減圧留去した。油状残渣をシリカゲ
ルカラムに吸着させ、ベンゼン-酢酸エチル
(5:2)で溶出して精製すると、無色油状
の1-シクロプロピルメチル-3, 4-ジヒ
ドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-
(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-
フェニル-2(1H)-キナゾリノン 2.9g
が得られた。 n_D^{20} 1.563/

実施例 28

1-シクロプロピルメチル-3, 4-ジヒ
ドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-
(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-
フェニル-2(1H)-キナゾリノン 2.8g
をメタノール 40 ml に溶解し、10%水酸化
カリウム水溶液 2 ml を加えて室温で終夜攪拌
した後、反応液を減圧濃縮して残渣を水 20
ml に溶解し、1N塩酸で中和して油状物をク
ロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去す

ると、融点 164.5~165℃の黄色結晶が得ら
れた。

実施例 26

実施例 25 におけるエタノールアミンの代
りにモルホリンを用い、実施例 25 と同様に
操作することによって、1-シクロプロピル
メチル-6-(5-モルホリノカルボニルペン
チルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-
キナゾリノンが得られた。これをイソプロ
ピルアルコール-イソプロピルエーテルから
再結晶すると、融点 130~131℃の黄色ブリ
ズム晶となった。

実施例 27

1-シクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3, 4-ジヒ
ドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリ
ノン 3.4g を乾燥 DMF 40 ml に溶解し、6.5
%水酸化ナトリウム 0.52g を加えて 55℃で
30 分間攪拌した後、ブロム酢酸エチル 4.7/
g を加えて 50℃で3時間攪拌した。冷却後

と黄色油状の1-シクロプロピルメチル-
3, 4-ジヒドロ-3-カルボキシメチル-
6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-
4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
2.4g が得られた。

実施例 29

1-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキ
シ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノ
ン 5g をメタノール 5 ml に懸濁し、2.8%ナ
トリウムメトキサイドメタノール溶液 3.9g
を加えて室温で20分間攪拌した後、減圧下
に溶媒を留去した。残渣にバントイルラクト
ン 5g を加えて約 155℃で20時間加熱した。
冷却後水を加えて加温下懸濁し、1N塩酸を
加えて中和した。沈殿を濾取して水洗後乾
燥し、クロロホルム 50 ml に加熱溶解して不
溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を
シリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム
-メタノール(50:1)で溶出して精製す
ると、1-シクロプロピルメチル-6-(3

ーカルボキシ-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 2.3g が得られた。

融点 $121 \sim 122^{\circ}\text{C}$

第1頁の続き

⑦発明者 青野俊二

豊中市南桜塚3丁目15番3-30
3号

手続補正書 (自発)

昭和56年/9月30日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年 特許願第 171521号

2. 発明の名称

新規な 2(1H)-キナゾリノン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名 称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 ~~長谷川 周重~~
土 方 武

4. 代理人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏 名 弁理士 (6146) 木村 勝 哉

TEL (06) 220-3404

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第83頁第4行のあとに下記の文章を加入する。

「実施例30

1-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 11.7g を DMF 50 ml に懸濁し、ナトリウムメトキサイド 3.6g を加えて10分間撹拌した後、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルプロマイド 9.05g を滴下し、110°C で2時間加熱撹拌した。次いで、反応液を氷水 500 ml に注入し、クロロホルムで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出すると、淡褐色油状の 1-シクロプロピルメチル-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブ

テニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 9.37 g が得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると融点 76 ~ 77 °C の黄色微細結晶となった。

実施例 3 1

1 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - アセトキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 6.50 g をメタノール 100 ml に溶解し、10 % 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加えて 2 時間還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出して、1 N - 塩酸で洗浄後、水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、1 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 5.5 g が得られた。これを酢酸エチルから再結晶すると融点 147 ~ 149 °C の黄色プリズム晶とな

1 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 0.75 g を乾燥アセトン 30 ml に溶解し、氷水で冷却下、無水クロム酸 2 g の水 6 ml 溶液に濃硫酸 1.8 ml を加えて調製した混液を、内温 5 ~ 10 °C で滴下した後、30 分間撹拌し、更に室温で 24 時間撹拌した。次いで反応液に氷水 100 ml を加えた後、クロロホルムで抽出し、水洗して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム - メタノール (50 : 1) で溶出して精製すると、1 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - カルボキシ - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 0.52 g が得られた。これをイソプロピルアルコールから再結晶すると、融点 224.5 ~ 225 °C の黄色微細結晶となった。

実施例 3 4

ニコチン酸クロライド塩酸塩 2.37 g、乾燥ベンゼン 15 ml 及びトリエチルアミ

った。

実施例 3 2

1 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 2.50 g をトルエン 50 ml に懸濁し電解二酸化マンガンを 5.77 g を加えて撹拌下、4 時間加熱還流した。反応混合物を熱浴過後母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、1 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - ホルミル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 1.92 g が得られた。これをベンゼンから再結晶すると、融点 144 ~ 145 °C の黄色針状晶となった。

実施例 3 3

1 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - ホルミル - 2 - ブテニルオキシ) - 4

ン 1.62 g の混合物を室温で 2 時間撹拌した。これに 1 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 0.50 g を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、反応液を水洗し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、1 - シクロプロピルメチル - 6 - (4 - ニコチノイルオキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) - 4 - フェニル - 2 (/ H) - キナゾリノン 0.62 g が得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると、融点 143 ~ 143.5 °C の黄色微細結晶となった。

実施例 3 5

実施例 19 における 5 - エトキシカルボニルペンチルプロマイドの代りに、3 - エトキシカルボニルプロピルプロマイドを用い、実施例 19 と同様に操作する

ことによつて、下記の化合物が得られた。

ノ-(3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

n_D^{22} 1.5954

実施例 36

ノ-(3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.77 g を実施例 22 と同様に加水分解することによつて、ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.72 g が得られた。

融点 180~182°C

実施例 37

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)

2(1H)-キナゾリノン 1.72 g をメタノール 15 ml に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を3N-塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶媒を減圧留去すると、黄色油状のノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.47 g が得られた。

$IR_{\text{max}}^{\text{neat}}$: 3375, 1640, 1545, 1225, 760 cm^{-1}

実施例 39

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.70 g をアセトン 30 ml に溶解し、無水クロム酸 1.84 g の水 10 ml 溶液に、濃硫酸 1.8 ml を加えて調製した混液を氷冷下滴下し、0~

キナゾリノン 1.23 g を DMF 30 ml に懸濁し、65%水素化ナトリウム 0.19 g を加え、室温で30分間撹拌した後、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルブロマイド 1.73 g を氷冷下加えて1.5時間撹拌した。次いで、反応液を氷水 300 ml に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状のノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.72 g が得られた。

$IR_{\text{max}}^{\text{neat}}$: 1740, 1650, 1545, 1225, 750 cm^{-1}

実施例 38

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-

5°Cで3時間、次いで室温で3時間撹拌した。反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出して精製すると、ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.50 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 174~175°C の黄色微細結晶が得られた。

実施例 40

ノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-(3-ビリジル)-2(1H)-キナゾリノンと3-メチル-2-ブテニルブロマイドから、実施例 37 と同様に操作することによつて、ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-

ブテニルオキシ) - 4 - (3 - ビリジル)

- 2 (/ H) - キナゾリノンを得た。

融点 113 ~ 114 °C 」

以 上